

Inhaltsverzeichnis

1	Bibliographische Beschreibung	2
2	Einführung in die Thematik	3
2.1	Adipokine	3
2.2	Präeklampsie als Schwangerschaftskomplikation und vaskulärer Risikofaktor	10
2.3	Untersuchungen im Rahmen der Dissertation	13
2.3.1	Zusammenhang zwischen ZAG und PE	13
2.3.2	Zusammenhang zwischen Lipocalin-2 und PE	14
2.3.3	Zusammenhang zwischen Chemerin und PE	15
3	Publikationen	16
3.1	Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are increased in preeclampsia	16
3.2	Serum levels of the adipokine lipocalin-2 are increased in preeclampsia	17
3.3	Serum levels of the adipokine chemerin are increased in preeclampsia during and 6 months after pregnancy	18
4	Zusammenfassung	19
5	Literaturverzeichnis	22
6	Abkürzungsverzeichnis (Anlage 1)	29
7	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit (Anlage 2)	31
8	Darstellung des wissenschaftlichen Werdegangs (Anlage 3)	32
9	Danksagung (Anlage 4)	33

1 Bibliographische Beschreibung

Anne Philipp

Zirkulierende Spiegel von neuen Adipokinen bei Präeklampsie

Universität Leipzig, Dissertation

33 Seiten, 148 Literaturstellen, 4 Anlagen

Referat:

In der Bundesrepublik Deutschland gehören seit mehreren Jahren die kardiovaskulären Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen. Besondere Risiken für die Entstehung von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen arterielle Hypertonie, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Adipositas dar. Diese Risikofaktoren werden unter dem Überbegriff Metabolisches Syndrom (MS) zusammengefasst und wachsen in den entwickelten Ländern zu einem globalen Problem heran. Hierbei steigen die gesundheitlichen Probleme mit dem Ausmaß einer Adipositas. Ein Grund liegt in der Funktion des Fettgewebes als endokrines und parakrines Organ. Das Fettgewebe produziert sogenannte Adipokine, welche als eine Vielzahl von Mediatoren in die Regulierung systemischer und lokaler Prozesse eingreifen. *Zinc- α 2-glycoprotein* (ZAG), Lipocalin-2 und Chemerin wurden kürzlich als neue Adipokine charakterisiert. ZAG kann einer Akkumulation von Fettgewebe über direkte und indirekte lipolytische Effekte entgegenwirken. Lipocalin-2 und Chemerin beeinträchtigen den Glukosemetabolismus, haben Einfluss auf vaskuläre und inflammatorische Prozesse sowie auf Aspekte der Reproduktion und des MS. Bisher existierten kaum Daten zu zirkulierenden mütterlichen Konzentrationen neuerer Adipokine bei Präeklampsie (PE), einer Schwangerschaftskomplikation, die mit Facetten des MS vergesellschaftet ist. Daher wurden im Rahmen dieser Dissertation die Serumspiegel von ZAG, Lipocalin-2 und Chemerin unter Einsatz spezifischer *enzyme-linked immunosorbent assays* bei PE-Patientinnen bestimmt und mit entsprechenden, an das Gestationsalter angepassten Kontrollen verglichen. Diese Untersuchungen fanden Eingang in drei Veröffentlichungen, die in der vorliegenden Arbeit diskutiert werden.

In der ersten Publikation (Stepan, Philipp [*equally contributing*] et al., J Endocrinol Invest. 35, 562-5, 2012) wurden bei PE-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen erstmalig um das 1,4fache erhöhte Serumkonzentrationen von ZAG gefunden. In uni- und multivariaten Analysen bestand eine positive Korrelation von ZAG mit dem renalen Funktionsmarker Kreatinin.

In der zweiten Studie (Stepan, Philipp et al., J Endocrinol Invest. 33, 629-32, 2010) waren die mittleren mütterlichen Lipocalin-2-Konzentrationen bei PE-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen signifikant 1,2fach erhöht. In univariaten und multivariaten Analysen bestand eine unabhängige Assoziation von Lipocalin-2 mit Kreatinin und C reaktivem Protein.

In der dritten Veröffentlichung (Stepan, Philipp [*equally contributing*] et al., Regulatory Peptides 168, 69-72, 2011) wurde gezeigt, dass mediane mütterliche Konzentrationen von Chemerin bei PE-Patientinnen während der Schwangerschaft und 6 Monate nach Entbindung im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht sind. Triglyzeride und Leptin waren in uni- und multivariaten Analysen positiv mit zirkulierendem Chemerin assoziiert.

Die Beobachtungen sind vereinbar mit der Hypothese, dass die untersuchten Adipokine Einfluss auf Pathogenese und Risikofaktoren einer PE haben. In weiteren Studien sollte geklärt werden, inwieweit ein ursächlicher Zusammenhang der erhöhten mütterlichen Spiegel der drei Adipokine mit PE besteht und über welche Mechanismen diese die metabolische und vaskuläre Gesundheit beeinflussen. Ferner sollten zukünftige Betrachtungen von ZAG und Lipocalin-2 den Störfaktor Nierenfunktion berücksichtigen und klären, inwiefern diese Adipokine, analog zu Chemerin, auch nach einer Präeklampsie-Schwangerschaft heraufreguliert sind.

2 Einführung in die Thematik

2.1 Adipokine

In der Bundesrepublik Deutschland gehören in den letzten Jahren die kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) zu den häufigsten Todesursachen [1, 2]. Besondere Risiken für die Entstehung von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen arterielle Hypertonie, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Adipositas dar [3]. Diese Risikofaktoren werden unter dem Überbegriff Metabolisches Syndrom (MS) zusammengefasst und wachsen in den entwickelten Ländern zu einem globalen Problem heran [4]. Bei Adipositas kommt es zu einer übermäßigen Zunahme des Fettgewebsanteils am Gesamtkörpergewicht [5]. Eine Einteilung der Schwere des Übergewichtes kann mittels Body-Mass-Index (BMI) erfolgen, welcher sich aus Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat berechnet [6]. Zahlreiche Studien der letzten Jahre weisen darauf hin, dass insbesondere die Vermehrung des viszeralen Fettgewebes an der Pathophysiologie des MS und CVD beteiligt ist und somit zu erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten beiträgt [7]. Ferner wird, neben dem reichlich in der Subkutis und geringer in anderen Organen angesammelten Fettgewebe, vornehmlich dieses Abdominalfett nicht mehr nur als Speicherort für Energiereserven, sondern als endokrines und parakrines Organ angesehen [8]. Es wurde nachgewiesen, dass das weiße Fettgewebe eine Vielzahl von Proteinmediatoren freisetzt, sogenannte Adipokine. Sie greifen in die Regulierung verschiedener systemischer und lokaler Prozesse ein. So spielen sie eine Rolle bei immunologischen und vaskulären Abläufen, im Fett- und Glukosestoffwechsel, bei Vorgängen der Nahrungsaufnahme und -verwertung, dem Knochenwachstum sowie in Reproduktionsprozessen [7, 9].

Ein hauptsächlich für die Pathogenese des MS postulierter Mechanismus ist die Entwicklung einer Insulinresistenz [3]. Die Herausbildung dieser Insulinresistenz geht mit einer chronisch niedriggradigen Inflamationsreaktion des Fettgewebes, vaskulären Dysfunktionen und der Freisetzung inflammatorischer Zytokine einher [4, 10]. Zu diesen Abläufen trägt wahrscheinlich eine Dysfunktion des Fettgewebes im Sinne einer vermehrten lokalen und systemischen Freisetzung von Adipokinen und freien Fettsäuren (FFS) bei [4]. Adipokine stellen somit eine Assoziation zwischen Adipositas und Insulinresistenz beim MS dar. Viele Studien haben die Wirkbereiche dieser Botenstoffe näher untersucht [11]. Unter anderen wurden hierbei die Adipokine Leptin und Adiponektin und die erst kürzlich als Fettgewebshormone identifizierten Vertreter *zinc- α 2-glycoprotein* (ZAG), Lipocalin-2 und Chemerin näher untersucht. Auf die bisherigen Erkenntnisse zu den angeführten Adipokinen wird im weiteren Verlauf näher eingegangen. Nachfolgend wird dann in Absatz 2.2 die Schwangerschaftskomplikation Präeklampsie (PE) und ihre Bedeutung als vaskulärer Risikofaktor konkreter besprochen.

Leptin wurde als ein von Adipozyten sezerniertes Peptidhormon 1994 erstmals beschrieben [11]. Es reguliert als Sättigungsfaktor die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch. Die Leptinwirkung erfolgt über ubiquitär verteilte *class I cytokine* Leptinrezeptoren (LR) und die Aktivierung von Janus Kinase (JAK), *signal transducers and activators of transcription* (STAT), *phosphatidylinositol 3-kinase* (Pi3K), *mammalian target of rapamycin* (mTOR) und *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) Signalkaskaden [12, 13]. Im dorso- und ventromedialen Hypothalamus findet man die LR jedoch verstärkt exprimiert [12, 13]. Unter unterschiedlich existierenden Leptinrezeptorvarianten wird die lange Form (LRb) als entscheidend für die zentrale Leptinwirkung im Hypothalamus postuliert [14]. Steigende Leptinspiegel bewirken hier die verminderte Ausschüttung von appetitanregendem Neuropeptid Y und *agouti-related peptide* (AgRP). Über weitere hypothalamische Zielneurone stimuliert Leptin die Ausschüttung der appetithemmenden Neuropeptide *cocaine- and amphetamine-related transcript* (CART) und *corticotropin-releasing hormone* (CRH) [15]. Es wird angenommen, dass durch Zielneurone im Hypothalamus, welche durch Leptin verstärkt anorexigenes *pro-opiomelanocortin* (POMC) und abgeleitetes *α -melanocyte stimulating hormone* (α -MSH) produzieren, die Hauptwirkung auf die zentrale Regulierung der Fettgewebs- und Energiehomöostase vermittelt wird [16]. Die Leptinsekretion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einem *Peak* zwischen 24:00 und 4:00 Uhr [17]. In Phasen eines stabilen Körpergewichts verhält sich der Serumleptinspiegel proportional zur totalen weißen Körperfettmasse [18, 19]. In Phasen der Gewichtsveränderung zeigt es Energieimbancen an [20]. Eine Abnahme des weißen Fettgewebes geht mit sinkenden Leptinspiegeln und konsekutiver Appetitsteigerung sowie gesenkter Energieabgabe einher [19]. Steigende Leptinkonzentrationen im Blut weisen umgekehrt auf einen gespeicherten Energieüberschuss des weißen Fettgewebes hin und führen zur Appetitverminderung sowie vermehrter Energieabgabe [18]. Diese Effekte sind bei Adipositas jedoch aufgrund einer Resistenzentwicklung gegen erhöhte Leptinspiegel abgeschwächt bzw. aufgehoben [21]. In Studien wurden ein verminderter Transport von Leptin über die Blut-Hirnschranke und Defekte im LR und seinen Signalkaskaden als Mechanismen aufgedeckt [22, 23]. Der Abbau von Leptin scheint zum Teil über eine renale Elimination zu erfolgen. Diesen Schluss legen die Studienergebnisse von Merabet und Mitarbeitern nahe, welche erhöhte Leptinwerte im Serum bei renalen Erkrankungen im Endstadium fanden [24]. Weitere periphere Effekte von Leptin sind Forschungsgegenstand vieler Arbeitsgruppen. Diese Effekte sind wahrscheinlich auch bei zentraler Leptinresistenz wirksam [25]. So fördert Leptin die Entwicklung von Adipositas-assoziierten Herz-Kreislaufkrankungen und Atherosklerose [26]. Hierfür wurde die Stimulation von vaskulär-entzündlichen Prozessen, endothelialer Dysfunktion, prokoagulatorischen Mechanismen, oxidativem Stress und Proliferation, Hypertrophie und Migration von glatten Muskelzellen, als ursächlich identifiziert [27]. Ebenso besteht ein Einfluss von Leptin auf Inflammaparameter [10]. Über eine chronisch sympathische

Aktivierung der Niere hat Leptin Auswirkung auf die Regulierung des Blutdruckes [28]. In mehreren Studien wurde postuliert, dass erhöhte Leptinwerte der Entwicklung eines Diabetes mellitus (DM) vorausgehen [26]. Leptin ist zudem an verschiedenen Reproduktionsprozessen beteiligt. Es scheint für den Beginn der Pubertät und die sexuelle Reifung eine permissive Rolle zu spielen [12, 29]. Auch auf die fetale und plazentare Angiogenese, die Hormonbiosynthese in der fetomaternalen Einheit und das Gewicht sowie die Entwicklung humaner Feten hat Leptin Auswirkungen [30–32]. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Leptin regulierend in die Fettgewebs- und Energiehomöostase, den Insulinstoffwechsel, vaskuläre Vorgänge, Reproduktions- und Inflamationsprozesse eingreift.

Adiponektin wurde von vier Arbeitsgruppen 1995 und 1996 erstmals als Adipokin beschrieben [33–36]. Dieses Adipokin ist ein insulinsensitivierendes und die β -Oxidation steigerndes Hormon, welches bei übergewichtigen Individuen in reduzierten Konzentrationen zu finden ist [3, 37, 38]. Im Jahre 2003 wurden die sich in ihrer Struktur ähnelnden und in vielen Organen und peripheren Geweben verteilten Adiponektinrezeptoren AdipoR1 und AdipoR2 identifiziert [39]. Die Stimulierung dieser Rezeptoren durch Adiponektin führt zur Aktivierung von *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) [40]. Neben dieser Kinase scheinen die Einschaltung der *p38* MAPK und des *peroxisome-proliferator activated receptor* (PPAR) α durch Adiponektin für insulinsensitivierende Effekte verantwortlich zu sein [41]. Die Wirkungsweise zahlreicher weiterer identifizierter Signalmoleküle des AdipoR1 ist derzeit noch unklar und Forschungsgegenstand mehrerer Arbeitsgruppen [42–45]. Das durch Adipozyten sezernierte Adiponektin zirkuliert als *low-molecular-weight*, *middle-molecular-weight* und *high-molecular-weight* (HMW) -Adiponektin im Serum [46]. Als biologisch aktive Form wird das HMW-Adiponektin angesehen [47]. Durchschnittliche Serumwerte von Adiponektin liegen bei Frauen signifikant höher als bei Männern [48]. Die bei fortgeschrittenen Nierenerkrankungen erhöht gefundenen Konzentrationen des Adipokins geben einen Hinweis auf die Beteiligung der Niere an dessen Abbau [49]. Lara-Castro und Mitarbeiter beschrieben eine indirekte Korrelation zwischen der Höhe der Adiponektinspiegel im Serum und der Menge des viszeralen Fettgewebes sowie weitere Korrelationen von Adiponektin mit Parametern des MS [50]. In einer *follow-up* Studie an japanischen Männern zeigte sich über einen Zeitraum von 6 Jahren, dass ein vermindertes HMW-Adiponektin die Entwicklung eines MS vorhersagen kann [46]. Ein Mangel an Adiponektin führte in verschiedenen Studien auch bei Mäusen zur Entwicklung von Hypertonie, Glukoseintoleranz, Hyperglykämie und Insulinresistenz [51–53]. Die Expression von Adiponektin-mRNA kann durch die Behandlung von humanen Fettzellen mit dem insulinsensitivierenden PPAR γ Agonisten Rosiglitazon gesteigert werden [54]. Im Gegensatz dazu senkt TNF α die Adiponektin-mRNA-Expression in humanen Fettzellen [54]. Zudem kommt es durch Therapie einer Hypertonie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern zur Erhöhung der Serumspiegel von Adiponektin. Dieses führt über

die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems und Verminderung der endothelialen Dysfunktion zur Verbesserung der durch Angiotensin-II-Rezeptorblocker-vermittelten antihypertensiven Effekte [55]. Die bei Adipositas beschriebene Herunterregulation von Adiponektin ist somit möglicherweise eine wichtige Verbindung zur Entwicklung einer Übergewicht-assoziierten Hypertonie. Adiponektin korreliert in der Höhe seiner im Blut zirkulierenden Spiegel positiv mit *high-density lipoprotein* (HDL)-Cholesterin und scheint auf den HDL-Cholesterin-Stoffwechsel einen direkten Einfluss zu haben [56, 57]. Auf der anderen Seite besteht zwischen *low density lipoprotein* (LDL)-Cholesterin und Triglyzeriden eine negative Assoziation mit Adiponektin [58]. Adiponektin kann somit einer Dyslipidämie entgegenwirken und dadurch potentiell vor der Entwicklung einer Atherosklerose schützen [59]. Wie anhand verschiedener Tiermodelle gezeigt wurde, besitzt Adiponektin weitere antiatherogene Wirkungen [51, 60, 61]. Verminderte Serumadiponektinspiegel erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) [62, 63]. Weiterhin wirkt Adiponektin über eine Supprimierung von proinflammatorischen Zytokinen antiinflammatorisch [64]. Ferner wurden Auswirkungen des Peptidhormons auf Reproduktionsprozesse und Schwangerschaft sowie mit diesen assoziierte Erkrankungen untersucht. Es gibt Anzeichen dafür, dass Adiponektin eine Rolle bei der Plazentation und feto-maternalen Interaktion spielt [65]. Insgesamt gesehen, handelt es sich bei Adiponektin um ein Insulinsensitivierendes, antiinflammatorisches und antiatherosklerotisches Hormon.

ZAG wurde 1961 erstmals als ein lösliches Protein aus humanem Blutplasma isoliert [66]. In weiteren Studien wurde die Rolle von ZAG, aufgrund der Isolierung des Proteins aus dem Urin von Patienten mit Tumorkachexie und einem Kachexie-induzierenden Tumor bei Mäusen, als lipolytischer Faktor belegt [67–69]. Im Jahr 2004 wurde ZAG erstmals im Fettgewebe von Menschen und Mäusen nachgewiesen [70]. Ebenso wurde das Protein in zahlreichen anderen sekretorischen Epithelzellen und Tumorgeweben entdeckt. Aufgrund seines vermehrten Auftretens in malignen Geweben von Prostata und Cervix uteri wurde ZAG als Tumormarker in Betracht gezogen [71, 72]. Sánchez und Mitarbeiter fanden einen hohen Grad an Strukturübereinstimmung zwischen ZAG und den *class I major histocompatibility complex* (class I-MHC) Molekülen [73]. Jedoch bindet ZAG im Gegensatz zu diesen Molekülen kleine hydrophobe Liganden und vermittelt seine lipolytischen Effekte wahrscheinlich über β 3-Adrenozeptoren mit Aktivierung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) [67, 68, 74, 75]. Zudem führt die Stimulation des β 3-Adrenorezeptors zur Erhöhung der ZAG-mRNA-Expression [54, 70]. Auch die Behandlung von humanen Fettzellen mit dem insulinsensitivierenden PPAR γ Agonisten Rosiglitazon löste eine vermehrte Produktion von ZAG-mRNA aus [54]. Ob dieses Studienergebnis eine Bedeutung von ZAG für die Insulinsensitivität impliziert, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Entgegen der Wirkung von Rosiglitazon auf ZAG wird die Produktion des Adipokins durch proinflammatorisches TNF α dosisabhängig gesenkt [54].

Gleichsinnige Effekte können durch Rosiglitazon und TNF α bei Adiponektin erzeugt werden und lassen eine Verbindung zwischen diesem insulinsensitivierenden Adipokin und ZAG vermuten [54]. In diesem Zusammenhang wurde eine Stimulation der Adiponektin-Proteinsekretion und mRNA-Expression durch ZAG in Adipozyten demonstriert [76, 77]. Die Expression von ZAG in 3T3-L1- und humanen Adipozyten kann des Weiteren durch Dexamethason gesteigert werden [54, 70, 78]. Der Serum-ZAG-Spiegel zeigt sich paradoxerweise in unterschiedlichen Untersuchungen bei metabolischen Erkrankungen am Menschen erniedrigt, gleichbleibend oder erhöht im Verhältnis zu Adipositas [75, 79–81]. Da Untersuchungen unserer und weiterer Arbeitsgruppen mit der Hypothese vereinbar sind, dass ZAG über die Niere eliminiert wird [80, 82], sind die gegensätzlichen Funde bezüglich zirkulierendem ZAG bei metabolischen Erkrankungen eventuell zumindest partiell durch die fehlende Berücksichtigung der renalen Funktion als Störvariable erklärbar. Die Wirkungsweise von ZAG in Bezug auf seine Beteiligung an der Regulation verschiedener Körperfunktionen und Stoffwechselprozesse ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten. Über eine Induktion von mitochondrialer *uncoupling protein* (UCP) -1 mRNA und Proteinexpression vermag ZAG die Energieabgabe über die Thermoregulation zu erhöhen [83–85]. Zudem weisen transgene Mäuse, welche ZAG überexprimieren, eine verminderte Aktivität lipogener und eine Stimulation lipolytischer Enzyme auf [75]. Auch greift ZAG über den bereits oben beschriebenen Mechanismus der Induktion von Adiponektin [76, 77] wahrscheinlich weitgreifender in den Fett- und Glukosestoffwechsel ein. Im Ganzen gesehen, weisen die Studienergebnisse aufgrund der direkten und indirekten lipolytischen Effekte von ZAG auf eine mögliche präventive Funktion des Adipokins gegenüber der Akkumulation von Fettgewebe und damit assoziierten Erkrankungen hin.

Lipocalin-2 ist ein sezerniertes, 25-kDa Glycoprotein, welches infolge der Suche nach Onkogenen in Nierenzellen von Mäusen 1989 erstmals beschrieben wurde [86, 87]. Lipocalin-2 begünstigt die Entwicklung einer Adipositas-assoziierten Insulinresistenz und vaskulärer Erkrankungen [88–90]. Es ist auch bekannt als *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), 24p3, aka SIP24, siderocalin sowie uterocalin und gehört zu den Lipocalinen, welche als große Gruppe von ähnlich strukturierten Molekülen eine hohe Affinität zu hydrophoben Liganden wie Pheromonen, Steroiden und Retinolen besitzen [91–93]. Hvidberg und Mitarbeiter fanden bei Untersuchungen an einer Zelllinie von Ratten, dass Megalin Lipocalin-2 mit hoher Affinität bindet, dessen zelluläre Aufnahme vermittelt und demnach als Rezeptor für Lipocalin-2 dienen könnte [94]. Übergewichtige Mäuse zeigten im Vergleich zur schlanken Kontrollgruppe höhere Spiegel von Lipocalin-2 im Plasma und eine vermehrte Lipocalin-2-mRNA-Expression in Leber- und Fettgewebe. Die erhöhten Lipocalin-2 Spiegel bei Adipositas scheinen infolgedessen, auch wenn das Protein in einer Vielzahl von Geweben produziert wird, ihren Hauptursprung in der Expression im Fett- und Lebergewebe zu haben [88]. Bei mehreren Modellen von Adipositas bei Nagern konnte in Übereinstimmung mit diesen

Forschungsergebnissen eine Erhöhung von Lipocalin-2 nachgewiesen werden [89]. Mehrere Arbeiten legen zudem nahe, dass Lipocalin-2 nicht nur passiv durch Adipositas reguliert wird, sondern selbst Insulinresistenz induziert [89, 95]. In Übereinstimmung mit diesen Befunden führt die Behandlung von Fettzellen mit insulinsensitivierenden Thiazolidindionen *in vitro* und *in vivo* zur Verminderung von Lipocalin-2 [88, 89]. Zudem besteht eine signifikant positive Korrelation zwischen Lipocalin-2 und Insulinresistenz, Adipositas, Hyperglykämie und Hypertriglyzeridämie. Im Gegensatz dazu besteht eine negative Korrelation zwischen Lipocalin-2 und HDL-Cholesterin [88]. Als Induktoren des Lipocalin-2-Gens fungieren Glukokortikoide, *tumor necrosis factor α* (TNF α), Lipopolysaccharide, Wachstumsfaktoren, Retinsäure und Phorbol ester [89, 96, 97]. Die Effekte von TNF α und Glukokortikoiden, die Insulinresistenz erzeugen, sind somit möglicherweise partiell auch über Lipocalin-2 vermittelt [98]. Des Weiteren besteht eine enge Assoziation von Lipocalin-2 mit dem Inflamationsparameter C reaktives Protein (CRP), welches zudem ein unabhängiger Risikofaktor für DMT2 und atherosklerotische Herzerkrankungen ist [88]. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) im Vergleich zu Kontrollen erhöhte Lipocalin-2-Spiegel aufweisen [99]. Bei Untersuchungen an Mäusen fand sich zudem vermehrt Lipocalin-2 in atherosklerotischen Plaques [90]. Mäuse, welche später einen Myokardinfarkt entwickelten, hatten zudem in ihren Plaques eine besonders hohe Lipocalin-2-mRNA-Expression [90]. Für akutes und chronisches Nierenversagen, insbesondere im Zusammenhang mit der diabetischen Nephropathie, wurde Lipocalin-2 in zahlreichen Studien als sensitiver Biomarker identifiziert. In diesem Kontext kann Lipocalin-2 im Vergleich zur Albuminurie möglicherweise spezifischer und früher auf renale Schäden hinweisen [100]. Für die Entwicklung einer PE in der späteren Schwangerschaft wurden erhöhte Serumkonzentrationen von Lipocalin-2 im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel als Risikofaktor identifiziert [101, 102]. Grundsätzlich handelt es sich bei Lipocalin-2 also um ein Adipokin, welches Insulinresistenz induziert sowie an Prozessen der Inflammation, des Fettstoffwechsels, der Reproduktion und an vaskulären Veränderungen beteiligt ist.

Chemerin wurde erstmals 2007 als neues Adipokin von drei unterschiedlichen Arbeitsgruppen beschrieben [103–105]. Es ist ein mit der Verschlechterung der Insulinsensitivität und weiteren Komponenten des MS assoziiertes Adipokin. Darüber hinaus dient Chemerin bei der Chemotaxis von Immunzellen in verletzte Gewebe und lymphatische Organe als Lockstoff [106]. Im Rahmen seiner immunologischen Funktionen wurde das Peptid erstmals als Ligand des G-Protein gekoppelten *chemokine-like receptor 1* (CMKLR1), auch bezeichnet als ChemR23, beschrieben [107]. Goralski und Mitarbeiter beschrieben eine hohe Expression von Chemerin und dessen Rezeptor in Adipozyten von Menschen und Mäusen [104]. Neben dem Fettgewebe und der Leber, welche ebenso als bedeutender Produzent von Chemerin identifiziert werden konnte, wird das Protein zusätzlich in der Lunge, der Niere, der Plazenta sowie im Pankreas gebildet [103, 108, 109]. Eine erhöhte Expression

von Chemerin wurde bei Mäusen unter Hochfetterernährung aufgedeckt [105]. Zudem beschrieben verschiedene Forschungsgruppen eine positive Korrelation von Chemerin mit Parametern des MS (z.B. Glukose, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), Blutdruck, Triglyzeride (TG), Gesamtcholesterin, Bauchumfang, BMI, CRP, TNF α und Interleukin (IL)-6 beim Menschen [103, 108, 110, 111]. Daneben sind die zirkulierenden Chemerinspiegel von der Nierenfunktion abhängig [112]. Die Sekretion von Chemerin wird durch Insulin, TNF α und IL-1 β stimuliert [113–115]. Die Beteiligung von Chemerin an der adipozytären Physiologie sowie im Glukosestoffwechsel wurde in verschiedenen Arbeiten der letzten Jahre näher untersucht. So führt ein *knockdown* von Chemerin oder CMKLR1 zu einer erheblichen Störung der Ausreifung von Adipozyten [104]. In Übereinstimmung mit diesen Befunden wird die Bildung von Chemerin bei der Differenzierung von 3T3-L1-Adipozyten induziert [103]. Bei der Entwicklung von Adipozyten kann Chemerin ferner die Vaskularisation des Fettgewebes anregen und damit dessen Wachstum fördern, da es auch pro-angiogene Signalwege aktiviert [116, 117]. Über eine Verminderung von intrazellulärem cAMP hemmt Chemerin zudem die Lipolyse in Adipozyten [104]. Weiterhin weist die Mehrzahl der diesbezüglichen Studien auf Insulinresistenz-induzierende Effekte von Chemerin hin. So erzeugt das Adipokinin an Skelettmuskelzellen von Menschen und Mäusen Insulinresistenz [118, 119]. Bei Tierexperimenten wurde zudem gezeigt, dass die Verabreichung von Chemerin bei diabetischen Mäusen eine beeinträchtigte Glukosetoleranz sowie eine verminderte basale Glukoseaufnahme bewirkt [120]. Konträr zu diesen Daten verbessert Chemerin die insulininduzierte Glukoseaufnahme in 3T3-L1-Adipozyten in einer weiteren Studie [121]. Da Chemerin im Fettgewebe exprimiert wird und in der Lage ist Immunzellen über CMKLR1-Rezeptoren in dieses anzulocken, kann das Protein zudem möglicherweise als Verbindungsglied zwischen Inflammation und Adipositas angesehen werden [107, 108]. Chemerin wurde kürzlich im Zusammenhang mit Schwangerschaft und assoziierten Komplikationen näher untersucht. Unsere Arbeitsgruppe wies keine signifikanten Unterschiede der Serumkonzentrationen von Chemerin zwischen Schwangeren mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) und Kontrollen nach [122]. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis hat ein GDM keinen Einfluss auf die Höhe der Chemerinspiegel im Blut der Mutter und der Nabelschnur. Jedoch ist ein vor der Schwangerschaft existierendes, mit einer Insulinresistenz einhergehendes, mütterliches Übergewicht assoziiert mit höheren Werten von Chemerin im Nabelschnurblut [109]. In Zusammenschau der aktuellen Forschungsergebnisse erscheint Chemerin als ein Insulinresistenz-induzierendes Adipokinin, welches auch bei Inflammations- und Reproduktionsprozessen sowie Facetten des MS eine Rolle spielen könnte.

2.2 Präeklampsie als Schwangerschaftskomplikation und vaskulärer Risikofaktor

Die PE ist eine in 2-5% der humanen Schwangerschaften auftretende, gravierende kardiovaskuläre Komplikation [123]. Sie stellt mit 15-20% eine Hauptursache für die mütterliche Mortalität und Morbidität in entwickelten Ländern dar [124, 125]. Ebenso birgt sie häufig schwerwiegende perinatale Folgen für den Fetus wie Frühgeburtlichkeit, fetale Wachstumsretardierung und den perinatalen Tod [125]. Die Erkrankung ist definiert als neu aufgetretener, systolisch >140 mmHg oder diastolisch > 90 mmHg erhöhter Blutdruck mit begleitender Proteinurie bei Schwangeren, welche bis zur 20. Gestationswoche normotensiv waren [126]. Diese Symptome und weitere eventuell dazukommende multisystemischen Abnormalitäten, wie Beteiligung der Organsysteme zentrales Nervensystem, Lunge und Leber sowie des Gefäß- und Gerinnungssystems, werden als mütterliches PE-Syndrom bezeichnet [124, 127]. An dessen Definition und Einteilung in schwere und milde Verläufe arbeiten mehrere internationale Fachgesellschaften. Zu berücksichtigen bleibt, dass sich selbst initial leichte Verläufe fulminant entwickeln können. In 10-20% der PE-Fälle entwickelt sich ein HELLP Syndrom, welches als eine schwere Ausprägung der Erkrankung durch Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und erniedrigte Thrombozyten gekennzeichnet ist. In 1-2% der PE-Fälle entwickelt sich eine Eklampsie, welche durch zusätzlich auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle definiert ist [127]. Als epidemiologische und klinische Risikofaktoren für die Entwicklung einer PE gelten sowohl Erstschwangerschaft, niedriges oder hohes maternales Alter, Multiparität als auch PE in einer vorangehenden Schwangerschaft. Hinzu kommen die Faktoren Übergewicht, vorbestehender Hypertonus und Insulinresistenz, welche ebenso eine wichtige Rolle bei der Entwicklung eines MS spielen [123, 124]. Bezüglich des Zeitpunktes der Manifestation werden die *early onset* und die *late onset* PE differenziert, welche sich auch in ihrer Genese unterscheiden [127]. Die *early onset* Erkrankung tritt nach der Klassifikation der *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) vor der 34. bzw. nach der Einteilung durch die *American Society of Hypertension* (ASH) vor der 35. Schwangerschaftswoche auf und ist insbesondere durch eine mangelhafte frühe Plazentation bedingt. Als hierfür ursächlich werden pathologisch-immunologische Anpassungsvorgänge zwischen Mutter und Kind, Störungen der Implantation der Blastozyste und der damit verbundenen Invasion des Trophoblasten sowie das folglich beeinträchtigte *remodelling* der Spiralarterien angesehen [127]. In den der *early onset* PE folgenden Gestationswochen tritt die *late onset* Variante auf. Diese ist nach dem derzeitigen Kenntnisstand ursprünglich durch eine übersteigerte systemische Inflamationsantwort und endotheliale Dysfunktion bedingt, an der vornehmlich prädisponierende kardiovaskuläre oder metabolische Risiken der Mutter beteiligt sind [127, 128]. Interessanterweise entwickeln Frauen in Nachwirkung einer Schwangerschaft mit PE in den folgenden zwei Jahrzehnten vermehrt Bluthochdruck, ischämische Herzerkrankung und Apoplex [129, 130]. Auch der Fetus einer PE-

Schwangerschaft hat ein erhöhtes Risiko bereits in relativ jungen Jahren Aspekte des MS und CVD zu entwickeln und bei einer späteren eigenen Mutter- oder Vaterschaft eine durch PE komplizierte Schwangerschaft zu erleben [131–133]. Die Aufklärung der noch unvollständig aufgedeckten Pathogenese der PE ist Forschungsgegenstand vieler Arbeitsgruppen [127]. Der klinischen Manifestation der PE geht eine exzessive systemische und placentare Inflammation voraus. Diese wird durch eine erhöhte vaskuläre Reaktivität, endotheliale Dysfunktion mit nachfolgender Gewebhypoxie und assoziiertem oxidativem Stress begleitet [134]. An der Plazenta führt jener oxidative Stress durch Gewebeschädigung zur Freisetzung von bioaktiven Trophoblastenbruchstücken und zur Sekretion von antiangiogenetischen Faktoren, die vom Synzytiotrophoblasten abgeleitet sind [134, 135]. Hieraus entsteht zugunsten der Antiangiogenese ein Ungleichgewicht zwischen den antiangiogenetischen Faktoren *soluble fms-like tyrosine kinase 1* und *soluble endogalin* und den proangiogenetischen *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sowie *placental growth factor* [123, 136–138]. Da die bei PE beschriebenen Veränderungen durch Aspekte des MS mitbedingt werden und mit einem erhöhten zukünftigen metabolischen und kardiovaskulären Risiko für Mutter und Kind verknüpft sind, könnten zusätzlich Adipokine eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Erkrankung spielen. Zu dieser Hypothese wurden bereits mehrere Studien durchgeführt. So waren die Serumspiegel des Appetit-supprimierenden Adipokins Leptin bereits vor der klinischen Manifestation der Erkrankung erhöht [139]. Diese erhöhten Leptinkonzentrationen könnten einen Kompensationsmechanismus darstellen, um die Versorgung der bei PE minderperfundierten Plazenta mit Nährstoffen sicherzustellen [140]. Ebenso waren die zirkulierenden Spiegel des proinflammatorischen und Insulinresistenz-induzierenden Adipokins TNF α bei PE um das 2fache erhöht verglichen zu gesunden Kontrollen [141]. In Untersuchungen an schwangeren Ratten erzeugte dieses Ausmaß der Steigerung von TNF α eine Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdruckes um 27 mmHg [142]. IL-6, ein weiteres proinflammatorisches Adipokin war bei PE 3fach erhöht nach [141]. Interessanterweise war ein Anstieg der Serumspiegel von IL-6 vom ersten zum dritten Schwangerschaftstrimester bei PE, jedoch nicht bei gesunden schwangeren Kontrollen, nachweisbar [143]. Ferner konnte kürzlich durch unsere Arbeitsgruppe demonstriert werden, dass die Adipokine Visfatin, *adipocyte fatty acid-binding protein* (AFABP) und Adiponektin bei PE-Patientinnen heraufreguliert sind [144–146]. D’Anna und Mitarbeiter präsentierten dagegen eine starke Assoziation zwischen niedrigen Plasmakonzentrationen von Adiponektin im ersten Schwangerschaftstrimester und dem Risiko in der späteren Schwangerschaft eine hypertensive Fehlregulation zu entwickeln [147]. Der Zeitpunkt innerhalb einer Schwangerschaft, zu dem die Adiponektinkonzentrationen im Plasma bestimmt wurden, erklärt somit eventuell die gefundenen widersprüchlichen Daten [148]. Somit wurde zusammenfassend nachgewiesen, dass die maternalen Spiegel schon länger bekannter Adipokine bei PE signifikant dysreguliert sind. Für neuere Adipokine

existierten jedoch keine vergleichbaren Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme der vorliegenden Dissertation. Um die Bedeutung der Vertreter ZAG, Lipocalin-2 und Chemerin bei PE näher zu beleuchten, wurden im Zuge dieser Dissertation drei Studien entworfen und durchgeführt.

2.3 Untersuchungen im Rahmen der Dissertation

Nachfolgend sind die drei Studien einzeln beschrieben.

2.3.1 Zusammenhang zwischen ZAG und PE

Die Serumspiegel des Adipokins ZAG wurden im Kontext der vorliegenden Dissertation erstmalig bei PE bestimmt. Es wurde die Hypothese untersucht, dass die zirkulierenden ZAG-Konzentrationen analog zu bereits in der Vergangenheit untersuchten Adipokinen bei PE-Patientinnen im Vergleich zu gesunden schwangeren Kontrollen erhöht sind.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Serumkonzentrationen von 37 PE-Patientinnen und 37 gesunden schwangeren Kontrollen verglichen. Es erfolgte eine Anpassung der beiden Studiengruppen für das Gestationsalter. Des Weiteren bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich Alter und BMI zwischen beiden Gruppen. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme befand sich keine der Frauen im Geburtsvorgang. Ferner wurden Patientinnen mit renalen Erkrankungen oder DM von der Studie ausgeschlossen.

Es wurde erstmals nachgewiesen, dass die Serumkonzentrationen von ZAG bei PE-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen statistisch signifikant um das 1,4fache erhöht sind. In univariaten Analysen fanden sich positive Korrelationen zwischen ZAG und dem systolischen und diastolischen Blutdruck, Kreatinin, TG und Leptin. Zudem bestand in der univariaten Analyse eine negative Korrelation von ZAG mit dem Geburtsgewicht. In multivariaten Analysen war eine unabhängige Assoziation von ZAG mit Kreatinin nachweisbar.

Zusammenfassend bestätigte sich die Hypothese, dass die ZAG-Serumkonzentrationen bei PE signifikant erhöht sind. Ferner stellt die renale Funktion einen unabhängigen Prädiktor für zirkulierendes ZAG dar.

Ob die erhöhten Serumwerte von ZAG ursächlich mit der PE verknüpft sind, ob die erhöhten Spiegel von ZAG bei PE-Patientinnen auch noch nach der Entbindung bestehen bleiben und über welche Mechanismen ZAG die metabolische und vaskuläre Gesundheit beim Menschen beeinflusst, sollte in weiteren Studien ermittelt werden. Ferner sollten Marker der Nierenfunktion als mögliche Störfaktoren bei zukünftigen Studien hinsichtlich der ZAG-Physiologie berücksichtigt werden.

Die Resultate der geschilderten Untersuchung wurden in nachfolgender Publikation zusammengefasst:

Stepan H, **Philipp A** [*equally contributing*], Roth I, Kralisch S, Jank A, Schaarschmidt W, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M (2012). *Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are increased in preeclampsia. J Endocrinol Invest.* 35(6):562-5

2.3.2 Zusammenhang zwischen Lipocalin-2 und PE

Die Serumspiegel des Adipokins Lipocalin-2 wurden im Kontext der vorliegenden Dissertation erstmalig bei PE bestimmt. Es wurde die Hypothese untersucht, dass die zirkulierenden Lipocalin-2-Konzentrationen analog zu bereits in der Vergangenheit untersuchten Adipokinen bei PE-Patientinnen im Vergleich zu gesunden schwangeren Kontrollen erhöht sind.

In der vorliegenden Studie wurden die Lipocalin-2-Serumspiegel bei 22 PE-Patientinnen und 22 gesunden schwangeren und an das Gestationsalter angepassten Kontrollen erhoben. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Nierenerkrankungen, DM, generalisierter Inflammation und malignen Erkrankungen. Keine der Frauen war zum Zeitpunkt der Blutentnahme im Geburtsvorgang. Ebenso waren Alter und BMI in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Die mittleren mütterlichen Lipocalin-2-Konzentrationen waren bei PE-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen signifikant 1,2fach erhöht. Ebenso korrelierten die Lipocalin-2-Spiegel in univariaten Analysen positiv mit dem diastolischen Blutdruck, Kreatinin und dem CRP. Nach Adjustierung für das Alter blieb in multivariaten Analysen die unabhängige Assoziation der Lipocalin-2-Konzentration mit Kreatinin und CRP bestehen.

Zusammenfassend bestätigte sich die Hypothese, dass die Lipocalin-2-Serumkonzentrationen bei PE signifikant erhöht sind. Ferner stellen Inflammation und renale Funktion unabhängige Prädiktoren für zirkulierendes Lipocalin-2 dar.

Ob die erhöhten Serumwerte von Lipocalin-2 ursächlich mit der PE verknüpft sind, ob die erhöhten Spiegel von Lipocalin-2 bei PE-Patientinnen auch noch nach der Entbindung bestehen bleiben und über welche Mechanismen Lipocalin-2 die metabolische und vaskuläre Gesundheit beim Menschen beeinflusst, sollte in weiteren Studien ermittelt werden. Ferner sollten Marker der Nierenfunktion als mögliche Störfaktoren bei zukünftigen Studien hinsichtlich der Lipocalin-2-Physiologie berücksichtigt werden.

Die Resultate der geschilderten Untersuchung wurden in nachfolgender Publikation zusammengefasst:

Stepan H, **Philipp A**, Reiche M, Klostermann K, Schrey S, Reisenbüchler C, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M (2010). *Serum levels of the adipokine lipocalin-2 are increased in preeclampsia. J Endocrinol Invest.* 33(9):629-32

2.3.3 Zusammenhang zwischen Chemerin und PE

Die Serumspiegel des Adipokins Chemerin wurden im Kontext der vorliegenden Dissertation erstmalig bei PE sowie 6 Monate nach Entbindung bestimmt. Es wurde die Hypothese untersucht, dass die zirkulierenden Chemerin-Konzentrationen analog zu bereits in der Vergangenheit untersuchten Adipokinen bei PE-Patientinnen im Vergleich zu gesunden schwangeren Kontrollen erhöht sind.

In der vorliegenden Studie wurden die Chemerin-Serumkonzentrationen bei 37 Kontroll- und 37 PE-Patientinnen während und 6 Monate nach der Schwangerschaft erhoben. Es erfolgte eine Anpassung der beiden Studiengruppen für das Gestationsalter. Des Weiteren bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich Alter und BMI zwischen beiden Gruppen. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme befand sich keine der Frauen im Geburtsvorgang. Ferner wurden Patientinnen mit renalen Erkrankungen oder DM von der Studie ausgeschlossen.

Die medianen mütterlichen Chemerin-Konzentrationen waren bei PE-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen signifikant 1,2fach erhöht. Interessanterweise blieben die Chemerin-Konzentrationen auch 6 Monate nach der Entbindung bei früheren PE-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht. Univariate Analysen zeigten positive Korrelationen der Serumspiegel von Chemerin mit Kreatinin, systolischem und diastolischem Blutdruck, FFS, Cholesterin, TG, Leptin, Adiponektin und CRP. TG und Leptin blieben nach Adjustierung für PE in multivariaten Analysen positiv mit zirkulierendem Chemerin assoziiert.

Zusammenfassend bestätigte sich die Hypothese, dass die Chemerin-Serumkonzentrationen bei PE während und nach der Schwangerschaft signifikant erhöht sind. Ferner stellen TG und Leptin unabhängige Prädiktoren für zirkulierendes Chemerin dar.

Ob die erhöhten Serumwerte von Chemerin ursächlich mit der PE verknüpft sind und über welche Mechanismen Chemerin die metabolische und vaskuläre Gesundheit beim Menschen beeinflusst, sollte in weiteren Studien ermittelt werden.

Die Resultate der geschilderten Untersuchung wurden in nachfolgender Publikation zusammengefasst:

Stepan H, **Philipp A** [*equally contributing*], Roth I, Kralisch S, Jank A, Schaarschmidt W, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M (2011). *Serum levels of the adipokine chemerin are increased in preeclampsia during and 6 months after pregnancy. Regulatory Peptides.* 168(1-3):69-72

3 Publikationen

3.1 Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are increased in preeclampsia

Titel: *Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are increased in preeclampsia*

Autoren: Stepan H, Philipp A (equally contributing), Roth I, Kralisch S, Jank A, Schaarschmidt W, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M

Annahme: 15. Juni 2011

Veröffentlichung: *Journal of Endocrinological Investigation*
Ausgabe 35
Nummer 6
Seite 562-565

3.2 Serum levels of the adipokine lipocalin-2 are increased in preeclampsia

Titel: *Serum levels of the adipokine lipocalin-2 are increased in preeclampsia*

Autoren: Stepan H, Philipp A, Reiche M, Klostermann K, Schrey S, Reisenbüchler C, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M.

Annahme: 12. November 2009

Veröffentlichung: *Journal of Endocrinological Investigation*

Ausgabe 99

Nummer 9

Seite 629-632

3.3 Serum levels of the adipokine chemerin are increased in preeclampsia during and 6 months after pregnancy

Titel: *Serum levels of the adipokine chemerin are increased in preeclampsia during and 6 months after pregnancy*

Autoren: Stepan H, Philipp A (equally contributing), Roth I, Kralisch S, Jank A, Schaarschmidt W, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M.

Annahme: 30. März 2011

Veröffentlichung: *Regulatory Peptides*

Ausgabe 168

Nummer 1-3

Seite 69-72

4 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Zirkulierende Spiegel von neuen Adipokinen bei Präeklampsie

Eingereicht von

Anne Philipp, geb. Lippold, geb. am 08.01.1986

Angefertigt an der

Klinik für Endokrinologie und Nephrologie

Universität Leipzig

Betreut von

Prof. Dr. med. Mathias Fasshauer

September 2012

In der Bundesrepublik Deutschland gehören seit mehreren Jahren die kardiovaskulären Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen. Besondere Risiken für die Entstehung von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen arterielle Hypertonie, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Adipositas dar. Diese Risikofaktoren werden unter dem Überbegriff Metabolisches Syndrom (MS) zusammengefasst und wachsen in den entwickelten Ländern zu einem globalen Problem heran. Insbesondere die Vermehrung des viszeralen Fettgewebes und die Entwicklung einer Insulinresistenz sind an der Pathophysiologie des MS beteiligt. Gesundheitliche Probleme steigen mit dem Ausmaß einer Adipositas. Ein Grund hierfür liegt in der Funktion des Fettgewebes als endokrines und parakrines Organ. Es produziert sogenannte Adipokine, welche als eine Vielzahl von Mediatoren in die Regulierung systemischer und lokaler Prozesse eingreifen. Die neueren Adipokine *zinc- α 2-glycoprotein* (ZAG), Lipocalin-2 und Chemerin wurden in den letzten Jahren bezüglich ihrer Rolle im humanen Metabolismus näher untersucht. ZAG entfaltet direkte und indirekte lipolytische Effekte und hat somit eine präventive Funktion gegenüber der Akkumulation von Fettgewebe und potentiell auch der damit assoziierten Erkrankungen. Lipocalin-2 und Chemerin beeinträchtigen den Glukosemetabolismus und sind von Relevanz für Inflammationsprozesse. Ferner wird eine Beteiligung dieser beiden Adipokine an der chronischen Entzündungsreaktion im Fettgewebe und der vaskulären Dysfunktion bei Adipositas sowie im Kontext von Vorgängen der Reproduktion angenommen. Da Facetten des MS für die gravierende kardiovaskuläre Schwangerschaftskomplikation Präeklampsie (PE) prädisponieren und Mutter als auch Kind nach einer solchen

Schwangerschaft ein erhöhtes metabolisches und kardiovaskuläres Risiko besitzen, wurde die Hypothese aufgestellt, dass ZAG, Lipocalin-2 und Chemerin bei PE hochreguliert und an der Entwicklung einer PE beteiligt sind. Für seit längerem bekannte Adipokine wurde in mehreren Studien bereits gezeigt, dass deren mütterliche Serumkonzentrationen bei PE signifikant erhöht sind. Für neuere Adipokine existieren jedoch in diesem Zusammenhang kaum Daten. Um die Vertreter ZAG, Lipocalin-2 und Chemerin näher zu beleuchten, wurden im Zuge dieser Dissertation die zirkulierenden Spiegel dieser Botenstoffe unter Einsatz spezifischer *enzyme-linked immunosorbent assays* bei PE-Patientinnen bestimmt und mit entsprechenden Kontrollen verglichen. Beide Studiengruppen waren in den Untersuchungen zu den drei genannten Adipokinen für das Gestationsalter gematcht. Ferner wurden Assoziationen der drei Botenstoffe mit Markern für Inflammation, Nierenfunktion sowie Glukose- und Fettstoffwechsel untersucht.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden in der an erster Stelle genannten Publikation (Stepan, Philipp [*equally contributing*] et al., J Endocrinol Invest. 35, 562-5, 2012) erstmals die mütterlichen Serumspiegel des Adipokins ZAG bestimmt. Es wurde nachgewiesen, dass die Serumkonzentrationen von ZAG bei PE-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen um das 1,4fache erhöht sind. Weiterhin wurde in uni- und multivariaten Analysen eine positive Korrelation von ZAG und Kreatinin, dem Marker der Nierenfunktion, belegt. In univariaten Analysen bestand außerdem eine positive Korrelation zwischen ZAG und systolischem und diastolischem Blutdruck, Triglyzeriden (TG) und Leptin sowie eine negative Korrelation von ZAG mit dem Geburtsgewicht. Zusammenfassend sind ZAG-Serumkonzentrationen bei PE signifikant erhöht und die renale Funktion stellt einen unabhängigen Prädiktor für diese dar.

Das Ziel der an zweiter Stelle genannten Studie (Stepan, Philipp et al., J Endocrinol Invest. 33, 629-32, 2010) lag darin zu untersuchen, ob die mütterlichen Lipocalin-2-Konzentrationen bei PE verändert sind. Die mittleren mütterlichen Lipocalin-2-Konzentrationen waren bei PE-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen signifikant 1,2fach erhöht. Univariate Analysen zeigten eine positive Korrelation von ZAG mit dem diastolischen Blutdruck, Kreatinin und dem C reaktiven Protein (CRP). Nach Adjustierung für das Alter blieb in multivariaten Analysen die unabhängige Assoziation der Lipocalin-2-Spiegel mit Kreatinin und CRP bestehen. Diese Ergebnisse bestätigen somit die Hypothese erhöhter Lipocalin-2-Spiegel bei PE und zeigen eine unabhängige Assoziation des Inflammationsstatus und der Nierenfunktion mit Spiegeln des Adipokins.

In der an dritter Stelle dieser Dissertation stehenden Publikation (Stepan, Philipp [*equally contributing*] et al., Regulatory Peptides 168, 69-72, 2011) wurde die Hypothese aufgestellt und erstmals untersucht, ob zirkulierendes Chemerin im Serum bei PE-Patientinnen während und nach einer Schwangerschaft heraufreguliert ist. Die mediane mütterliche Konzentration von Chemerin bei

PE-Patientinnen während der Schwangerschaft und 6 Monate nach Entbindung war im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht. TG und Leptin waren in uni- und multivariaten Analysen positiv mit zirkulierendem Chemerin assoziiert. Weitere positive Korrelationen zeigten sich in univariaten Analysen zwischen Chemerin und systolischem sowie diastolischem Blutdruck, freien Fettsäuren, Cholesterin, TG, Adiponektin und CRP. Ob das im Anschluss einer PE-Schwangerschaft bestehende erhöhte Risiko für zukünftige metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen von Mutter und Kind im Zusammenhang mit den ebenso heraufregulierten Chemerinkonzentrationen steht, sollte in Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

Für ZAG, Lipocalin-2 und Chemerin wurden somit erhöhte Serumkonzentrationen während der Schwangerschaft nachgewiesen. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit der Hypothese, dass diese drei Adipokine in der Pathogenese und an den direkten und zukünftigen Risiken einer PE beteiligt sind. In Zusammenschau der Ergebnisse sollte in weiteren Studien geklärt werden, inwieweit die erhöhten mütterlichen Spiegel der drei Adipokine ursächlich mit der Schwangerschaftskomplikation verknüpft sind. Ferner gilt es näher zu beleuchten, über welche Mechanismen die drei Fettgewebshormone die metabolische und vaskuläre Gesundheit beeinflussen. Bei der weiteren Aufklärung der Physiologie von ZAG und Lipocalin-2 ist es weiterhin ratsam Marker der Nierenfunktion als Störvariablen mit zu berücksichtigen. Ob diese beiden Botenstoffe bei PE analog zu Chemerin nach der Schwangerschaft weiterhin heraufreguliert sind, gilt es ebenso zu untersuchen.

5 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle insgesamt 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>
2. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Todesursachenstatistik. <http://www.gbe-bund.de/>
3. Leroith, D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes, *Am. J. Med. Sci.* 343(1), 13 – 16, (2012).
4. Cho, L.W. Metabolic syndrome, *Singapore Med J* 52(11), 779 – 785, (2011).
5. Alegría Ezquerro, E., Castellano Vázquez, J.M., Alegría Barrero, A. Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes: cardiovascular implications and therapy, *Rev Esp Cardiol* 61(7), 752 – 764, (2008).
6. Ogunbode, A.M., Ladipo, M., Ajayi, I.O., Fatiregun, A.A. Obesity: an emerging disease, *Niger J Clin Pract* 14(4), 390 – 394, (2011).
7. Gelsinger, C., Tschoner, A., Kaser, S., Ebenbichler, C.F. Adipokine update - neue Moleküle, neue Funktionen, *Wien Med Wochenschr* 160(15-16), 377 – 390, (2010).
8. Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease, *Nat. Rev. Immunol.* 11(2), 85 – 97, (2011).
9. Tersigni, C., Di Nicuolo, F., D'Ippolito, S., Veglia, M., Castellucci, M., Di Simone, N. Adipokines: new emerging roles in fertility and reproduction, *Obstet Gynecol Surv* 66(1), 47 – 63, (2011).
10. Wang, Z., Nakayama, T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease, *Mediators Inflamm.* 2010, 535918, (2010).
11. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature* 372(6505), 425 – 432, (1994).
12. Anubhuti, Arora, S. Leptin and its metabolic interactions: an update, *Diabetes Obes Metab* 10(11), 973 – 993, (2008).
13. Wauman, J., Tavernier, J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance, *Front. Biosci.* 17, 2771 – 2793, (2012).
14. Langhans W., Geary N. (Hrsg). *Leptin-Signaling Pathways and Leptin Resistance* Basel: KARGER, 2009
15. Arora, S., Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – a review, *Neuropeptides* 40(6), 375 – 401, (2006).
16. Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Seeley, R.J., Baskin, D.G. Central nervous system control of food intake, *Nature* 404(6778), 661 – 671, (2000).
17. Sinha, M.K., Sturis, J., Ohannesian, J. et al. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228(3), 733 – 738, (1996).
18. Sinha, M.K., Caro, J.F. Clinical aspects of leptin, *Vitam. Horm.* 54, 1 – 30, (1998).
19. Friedman, J.M. Leptin and the regulation of body weight, *Keio J Med* 60(1), 1 – 9, (2011).
20. Meier, U., Gressner, A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin, *Clin. Chem.* 50(9), 1511 – 1525, (2004).
21. Scarpace, P.J., Zhang, Y. Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 296(3), 493-500, (2009).
22. Caro, J.F., Kolaczynski, J.W., Nyce, M.R. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance, *Lancet* 348(9021), 159 – 161, (1996).
23. Clément, K., Vaisse, C., Lahlou, N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction, *Nature* 392(6674), 398 – 401, (1998).

24. Merabet, E., Dagogo-Jack, S., Coyne, D.W. et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82(3), 847 – 850, (1997).
25. Yang, R., Barouch, L.A. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences, *Circ. Res.* 101(6), 545 – 559, (2007).
26. Singh, M., Bedi, U.S., Singh, P.P., Arora, R., Khosla, S. Leptin and the clinical cardiovascular risk, *Int. J. Cardiol.* 140(3), 266 – 271, (2010).
27. Beltowski, J. Leptin and atherosclerosis, *Atherosclerosis* 189(1), 47 – 60, (2006).
28. Bravo, P.E., Morse, S., Borne, D.M., Aguilar, E.A., Reisin, E. Leptin and hypertension in obesity, *Vasc Health Risk Manag* 2(2), 163 – 169, (2006).
29. Gueorguiev, M., Góth, M.L., Korbonits, M. Leptin and puberty: a review, *Pituitary* 4(1-2), 79 – 86, (2001).
30. Basbug, M., Serin, I.S., Ozcelik, B., Kula, M., Basbug, E.M., Tutus, A. Correlation of elevated leptin levels in amniotic fluid and maternal serum in neural tube defects, *Obstet Gynecol* 101(3), 523 – 528, (2003).
31. Dalamaga, M., Srinivas, S.K., Elovitz, M.A., Chamberland, J., Mantzoros, C.S. Serum adiponectin and leptin in relation to risk for preeclampsia: results from a large case-control study, *Metab. Clin. Exp.* 60(11), 1539 – 1544, (2011).
32. Islami, D., Bischof, P., Chardonnens, D. Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and hCG, *Mol. Hum. Reprod.* 9(7), 395 – 398, (2003).
33. Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., Lodish, H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes, *J. Biol. Chem.* 270(45), 26746 – 26749, (1995).
34. Hu, E., Liang, P., Spiegelman, B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity, *J. Biol. Chem.* 271(18), 10697 – 10703, (1996).
35. Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Matsubara, K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 221(2), 286 – 289, (1996).
36. Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N.H., Mazda, T., Tomita, M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma, *J. Biochem.* 120(4), 803 – 812, (1996).
37. Zhu, W., Cheng, K.K.Y., Vanhoutte, P.M., Lam, K.S.L., Xu, A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention, *Clin. Sci.* 114(5), 361 – 374, (2008).
38. Lo, M.M., Mitsnefes, M. Adiponectin, cardiovascular disease, chronic kidney disease: emerging data on complex interactions, *Pediatr. Nephrol.* 27(4), 521 – 527, (2012).
39. Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects, *Nature* 423(6941), 762 – 769, (2003).
40. Zhou, L., Deepa, S.S., Etzler, J.C. et al. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca²⁺/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways, *J. Biol. Chem.* 284(33), 22426 – 22435, (2009).
41. Deepa, S.S., Dong, L.Q. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296(1), E22-36, (2009).
42. Xu, Y., Zhang, C., Wang, N. et al. Adiponectin inhibits lymphotoxin- β receptor-mediated NF- κ B signaling in human umbilical vein endothelial cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 404(4), 1060 – 1064, (2011).
43. Xu, Y., Wang, N., Ling, F., Li, P., Gao, Y. Receptor for activated C-kinase 1, a novel binding partner of adiponectin receptor 1, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 378(1), 95 – 98, (2009).
44. Charlton, H.K., Webster, J., Kruger, S., Simpson, F., Richards, A.A., Whitehead, J.P. ERp46 binds to AdipoR1, but not AdipoR2, and modulates adiponectin signalling, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 392(2), 234 – 239, (2010).

45. Heiker, J.T., Wottawah, C.M., Juhl, C., Kosel, D., Mörl, K., Beck-Sickinger, A.G. Protein kinase CK2 interacts with adiponectin receptor 1 and participates in adiponectin signaling, *Cell. Signal.* 21(6), 936 – 942, (2009).
46. Seino, Y., Hirose, H., Saito, I., Itoh, H. High-molecular-weight adiponectin is a predictor of progression to metabolic syndrome: a population-based 6-year follow-up study in Japanese men, *Metab. Clin. Exp.* 58(3), 355 – 360, (2009).
47. Pajvani, U.B., Hawkins, M., Combs, T.P. et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity, *J. Biol. Chem.* 279(13), 12152 – 12162, (2004).
48. Yamamoto, Y., Hirose, H., Saito, I. et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population, *Clin. Sci.* 103(2), 137 – 142, (2002).
49. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G. et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 13(1), 134 – 141, (2002).
50. Lara-Castro, C., Luo, N., Wallace, P., Klein, R.L., Garvey, W.T. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster, *Diabetes* 55(1), 249 – 259, (2006).
51. Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T. et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation, *J. Biol. Chem.* 277(29), 25863 – 25866, (2002).
52. Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K. et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30, *Nat. Med.* 8(7), 731 – 737, (2002).
53. Ouchi, N., Ohishi, M., Kihara, S. et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity, *Hypertension* 42(3), 231 – 234, (2003).
54. Bao, Y., Bing, C., Hunter, L., Jenkins, J.R., Wabitsch, M., Trayhurn, P. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes, *FEBS Lett.* 579(1), 41 – 47, (2005).
55. Wang, Z.V., Scherer, P.E. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension, *Hypertension* 51(1), 8 – 14, (2008).
56. Vergès, B., Petit, J.M., Duvillard, L. et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26(6), 1364 – 1369, (2006).
57. Okada, T., Saito, E., Kuromori, Y. et al. Relationship between serum adiponectin level and lipid composition in each lipoprotein fraction in adolescent children, *Atherosclerosis* 188(1), 179 – 183, (2006).
58. Kantartzis, K., Rittig, K., Balletshofer, B. et al. The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity, *Clin. Chem.* 52(10), 1934 – 1942, (2006).
59. Eynatten, M. von, Hamann, A., Twardella, D., Nawroth, P.P., Brenner, H., Rothenbacher, D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease, *Clin. Chem.* 52(5), 853 – 859, (2006).
60. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H. et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis, *J. Biol. Chem.* 278(4), 2461 – 2468, (2003).
61. Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M. et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis, *J. Biol. Chem.* 277(40), 37487 – 37491, (2002).
62. Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(5), 1930 – 1935, (2001).
63. Kralisch, S., Klein, J., Bluher, M., Paschke, R., Stumvoll, M., Fasshauer, M. Therapeutic perspectives of adipocytokines, *Expert Opin Pharmacother* 6(6), 863 – 872, (2005).
64. Wulster-Radcliffe, M.C., Ajuwon, K.M., Wang, J., Christian, J.A., Spurlock, M.E. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316(3), 924 – 929, (2004).

65. Chen, J., Tan, B., Karteris, E. et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines, *Diabetologia* 49(6), 1292 – 1302, (2006).
66. Burgi, W., Schmid, K. Preparation and properties of Zn-alpha 2-glycoprotein of normal human plasma, *J. Biol. Chem.* 236, 1066 – 1074, (1961).
67. Russell, S.T., Zimmerman, T.P., Domin, B.A., Tisdale, M.J. Induction of lipolysis in vitro and loss of body fat in vivo by zinc-alpha2-glycoprotein, *Biochim. Biophys. Acta* 1636(1), 59 – 68, (2004).
68. Hirai, K., Hussey, H.J., Barber, M.D., Price, S.A., Tisdale, M.J. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients, *Cancer Res.* 58(11), 2359 – 2365, (1998).
69. Todorov, P.T., McDevitt, T.M., Meyer, D.J., Ueyama, H., Ohkubo, I., Tisdale, M.J. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor, *Cancer Res.* 58(11), 2353 – 2358, (1998).
70. Bing, C., Bao, Y., Jenkins, J. et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101(8), 2500 – 2505, (2004).
71. Abdul-Rahman, P.S., Lim, B.-K., Hashim, O.H. Expression of high-abundance proteins in sera of patients with endometrial and cervical cancers: analysis using 2-DE with silver staining and lectin detection methods, *Electrophoresis* 28(12), 1989 – 1996, (2007).
72. Bondar, O.P., Barnidge, D.R., Klee, E.W., Davis, B.J., Klee, G.G. LC-MS/MS quantification of Zn-alpha2 glycoprotein: a potential serum biomarker for prostate cancer, *Clin. Chem.* 53(4), 673 – 678, (2007).
73. Sánchez, L.M., Chirino, A.J., Bjorkman, P.j. Crystal structure of human ZAG, a fat-depleting factor related to MHC molecules, *Science* 283(5409), 1914 – 1919, (1999).
74. Rolli, V., Radosavljevic, M., Astier, V. et al. Lipolysis is altered in MHC class I zinc-alpha(2)-glycoprotein deficient mice, *FEBS Lett.* 581(3), 394 – 400, (2007).
75. Gong, F.-Y., Zhang, S.-J., Deng, J.-Y. et al. Zinc-alpha2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue, *Int J Obes (Lond)* 33(9), 1023 – 1030, (2009).
76. Gohda, T., Makita, Y., Shike, T. et al. Identification of epistatic interaction involved in obesity using the KK/Ta mouse as a Type 2 diabetes model: is Zn-alpha2 glycoprotein-1 a candidate gene for obesity?, *Diabetes* 52(8), 2175 – 2181, (2003).
77. Mracek, T., Ding, Q., Tzanavari, T. et al. The adipokine zinc-alpha2-glycoprotein (ZAG) is downregulated with fat mass expansion in obesity, *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 72(3), 334 – 341, (2010).
78. Russell, S.T., Tisdale, M.J. The role of glucocorticoids in the induction of zinc-alpha2-glycoprotein expression in adipose tissue in cancer cachexia, *Br. J. Cancer* 92(5), 876 – 881, (2005).
79. Selva, D.M., Lecube, A., Hernández, C., Baena, J.A., Fort, J.M., Simó, R. Lower zinc-alpha2-glycoprotein production by adipose tissue and liver in obese patients unrelated to insulin resistance, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(11), 4499 – 4507, (2009).
80. Stejskal, D., Karpísek, M., Reutová, H., Stejskal, P., Kotolová, H., Kollár, P. Determination of serum zinc-alpha-2-glycoprotein in patients with metabolic syndrome by a new ELISA, *Clin. Biochem.* 41(4-5), 313 – 316, (2008).
81. Yeung, D.C.Y., Lam, K.S.L., Wang, Y., Tso, A.W.K., Xu, A. Serum zinc-alpha2-glycoprotein correlates with adiposity, triglycerides, and the key components of the metabolic syndrome in Chinese subjects, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(7), 2531 – 2536, (2009).
82. Philipp, A., Kralisch, S., Bachmann, A. et al. Serum levels of the adipokine zinc-α2-glycoprotein are increased in chronic hemodialysis, *Metab. Clin. Exp.* 60(5), 669 – 672, (2011).
83. Russell, S.T., Tisdale, M.J. Antidiabetic properties of zinc-alpha2-glycoprotein in ob/ob mice, *Endocrinology* 151(3), 948 – 957, (2010).
84. Bing, C., Russell, S.T., Beckett, E.E. et al. Expression of uncoupling proteins-1, -2 and -3 mRNA is induced by an adenocarcinoma-derived lipid-mobilizing factor, *Br. J. Cancer* 86(4), 612 – 618, (2002).

85. Cannon, B., Nedergaard, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol. Rev.* 84(1), 277 – 359, (2004).
86. Hrabá-Renevey, S., Türlér, H., Kress, M., Salomon, C., Weil, R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism, *Oncogene* 4(5), 601 – 608, (1989).
87. Kjeldsen, L., Johnsen, A.H., Sengeløv, H., Borregaard, N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase, *J. Biol. Chem.* 268(14), 10425 – 10432, (1993).
88. Wang, Y., Lam, K.S.L., Kraegen, E.W. et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans, *Clin. Chem.* 53(1), 34 – 41, (2007).
89. Yan, Q.-W., Yang, Q., Mody, N. et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance, *Diabetes* 56(10), 2533 – 2540, (2007).
90. Hemdahl, A.-L., Gabrielsen, A., Zhu, C. et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26(1), 136 – 142, (2006).
91. Flower, D.R., North, A.C., Attwood, T.K. Structure and sequence relationships in the lipocalins and related proteins, *Protein Sci.* 2(5), 753 – 761, (1993).
92. Akerstrom, B., Flower, D.R., Salier, J.P. Lipocalins: unity in diversity, *Biochim. Biophys. Acta* 1482(1-2), 1 – 8, (2000).
93. Li, C., Chan, Y.R. Lipocalin 2 regulation and its complex role in inflammation and cancer, *Cytokine* 56(2), 435 – 441, (2011).
94. Hvidberg, V., Jacobsen, C., Strong, R.K., Cowland, J.B., Moestrup, S.K., Borregaard, N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake, *FEBS Lett.* 579(3), 773 – 777, (2005).
95. Law, I.K.M., Xu, A., Lam, K.S.L. et al. Lipocalin-2 deficiency attenuates insulin resistance associated with aging and obesity, *Diabetes* 59(4), 872 – 882, (2010).
96. Bratt, T. Lipocalins and cancer, *Biochim. Biophys. Acta* 1482(1-2), 318 – 326, (2000).
97. Kjeldsen, L., Cowland, J.B., Borregaard, N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse, *Biochim. Biophys. Acta* 1482(1-2), 272 – 283, (2000).
98. Sommer, G., Weise, S., Kralisch, S. et al. Lipocalin-2 is induced by interleukin-1 β in murine adipocytes in vitro, *J. Cell. Biochem.* 106(1), 103 – 108, (2009).
99. Choi, K.M., Lee, J.S., Kim, E.J. et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease, *Eur. J. Endocrinol.* 158(2), 203 – 207, (2008).
100. Lalanne, A., Beaudeau, J.-L., Bernard, M.-A. La lipocaline NGAL : biomarqueur d'altération aiguë et chronique de la fonction rénale, *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 69(6), 629 – 636, (2011).
101. D'Anna, R., Baviera, G., Giordano, D. et al. First trimester serum PAPP-A and NGAL in the prediction of late-onset pre-eclampsia, *Prenat. Diagn.* 29(11), 1066 – 1068, (2009).
102. D'Anna, R., Baviera, G., Giordano, D., Todarello, G., Corrado, F., Buemi, M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia, *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(12), 1370 – 1373, (2008).
103. Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J. et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome, *Endocrinology* 148(10), 4687 – 4694, (2007).
104. Goraliski, K.B., McCarthy, T.C., Hanniman, E.A. et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism, *J. Biol. Chem.* 282(38), 28175 – 28188, (2007).
105. Roh, S.-g., Song, S.-H., Choi, K.-C. et al. Chemerin – a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 362(4), 1013 – 1018, (2007).
106. Vermi, W., Riboldi, E., Wittamer, V. et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin, *J. Exp. Med.* 201(4), 509 – 515, (2005).

107. Wittamer, V., Franssen, J.-D., Vulcano, M. et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids, *J. Exp. Med.* 198(7), 977 – 985, (2003).
108. Weigert, J., Neumeier, M., Wanninger, J. et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes, *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 72(3), 342 – 348, (2010).
109. Barker, G., Lim, R., Rice, G.E., Lappas, M. Increased chemerin concentrations in fetuses of obese mothers and correlation with maternal insulin sensitivity, *J Matern Fetal Neonatal Med*, (Epub 2012).
110. Bozaoglu, K., Segal, D., Shields, K.A. et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(8), 3085 – 3088, (2009).
111. Stejskal, D., Karpisek, M., Hanulova, Z., Svestak, M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population – a pilot study, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 152(2), 217 – 221, (2008).
112. Pfau, D., Bachmann, A., Lössner, U. et al. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function, *Diabetes Care* 33(1), 171 – 173, (2010).
113. Tan, B.K., Chen, J., Farhatullah, S. et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin, *Diabetes* 58(9), 1971 – 1977, (2009).
114. Parlee, S.D., Ernst, M.C., Muruganandan, S., Sinal, C.J., Goralski, K.B. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α , *Endocrinology* 151(6), 2590 – 2602, (2010).
115. Kralisch, S., Weise, S., Sommer, G. et al. Interleukin-1 β induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro, *Regul. Pept.* 154(1-3), 102 – 106, (2009).
116. Kaur, J., Adya, R., Tan, B.K., Chen, J., Randeva, H.S. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391(4), 1762 – 1768, (2010).
117. Bozaoglu, K., Curran, J.E., Stocker, C.J. et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(5), 2476 – 2485, (2010).
118. Sell, H., Laurencikienė, J., Taube, A. et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells, *Diabetes* 58(12), 2731 – 2740, (2009).
119. Becker, M., Rabe, K., Lebherz, C. et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet, *Diabetes* 59(11), 2898 – 2903, (2010).
120. Ernst, M.C., Sinal, C.J. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity, *Trends Endocrinol. Metab.* 21(11), 660 – 667, (2010).
121. Takahashi, M., Takahashi, Y., Takahashi, K. et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes, *FEBS Lett.* 582(5), 573 – 578, (2008).
122. Pfau, D., Stepan, H., Kratzsch, J. et al. Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus, *Horm Res Paediatr* 74(1), 56 – 61, (2010).
123. Stepan, H. Angiogenic factors and pre-eclampsia: an early marker is needed, *Clin. Sci.* 116(3), 231 – 232, (2009).
124. Sibai, B., Dekker, G., Kupferminc, M. Pre-eclampsia, *Lancet* 365(9461), 785 – 799, (2005).
125. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia, *Semin. Perinatol.* 33(3), 130 – 137, (2009).
126. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183(1), 1-22, (2000).
127. Steegers, E.A.P., Daddelen, P. von, Duvekot, J.J., Pijnenborg, R. Pre-eclampsia, *Lancet* 376(9741), 631 – 644, (2010).
128. Roberts, J.M., Hubel, C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme, *Placenta* 30, 32-37, (2009).

129. Newstead, J., Dadelszen, P. von, Magee, L.A. Preeclampsia and future cardiovascular risk, *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5(2), 283 – 294, (2007).
130. Schäffer, L. Präeklampsie als lebenslanges Risiko für die Mutter, *Praxis (Bern 1994)* 101(8), 531 – 537, (2012).
131. Øglaend, B., Forman, M.R., Romundstad, P.R., Nilsen, S.T., Vatten, L.J. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies, *J. Hypertens.* 27(10), 2051 – 2054, (2009).
132. Wu, C.S., Nohr, E.A., Bech, B.H., Vestergaard, M., Catov, J.M., Olsen, J. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 201(3), 269.e1-269.e10, (2009).
133. Tenhola, S., Rahiala, E., Halonen, P., Vanninen, E., Voutilainen, R. Maternal preeclampsia predicts elevated blood pressure in 12-year-old children: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring, *Pediatr. Res.* 59(2), 320 – 324, (2006).
134. Redman, C.W.G., Sargent, I.L. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view, *Placenta* 30, 38-42, (2009).
135. Redman, C.W.G., Sargent, I.L. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia, *Placenta* 29, 73-77, (2008).
136. Stepan, H., Geide, A., Faber, R. Soluble fms-like tyrosine kinase 1, *N. Engl. J. Med.* 351(21), 2241 – 2242, (2004).
137. Stepan, H., Faber, R. Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops, *N. Engl. J. Med.* 354(17), 1857 – 1858, (2006).
138. Stepan, H., Unversucht, A., Wessel, N., Faber, R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion, *Hypertension* 49(4), 818 – 824, (2007).
139. Poston, L. Leptin and preeclampsia, *Semin. Reprod. Med.* 20(2), 131 – 138, (2002).
140. Tommaselli, G.A., Pighetti, M., Nasti, A. et al. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia, *Gynecol. Endocrinol.* 19(3), 160 – 165, (2004).
141. Conrad, K.P., Miles, T.M., Benyo, D.F. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia, *Am. J. Reprod. Immunol.* 40(2), 102 – 111, (1998).
142. LaMarca, B.B.D., Bennett, W.A., Alexander, B.T., Cockrell, K., Granger, J.P. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor- α , *Hypertension* 46(4), 1022 – 1025, (2005).
143. Freeman, D.J., McManus, F., Brown, E.A. et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia, *Hypertension* 44(5), 708 – 714, (2004).
144. Fasshauer, M., Seeger, J., Waldeyer, T. et al. Serum levels of the adipokine adipocyte fatty acid-binding protein are increased in preeclampsia, *Am. J. Hypertens.* 21(5), 582 – 586, (2008).
145. Fasshauer, M., Waldeyer, T., Seeger, J. et al. Serum levels of the adipokine visfatin are increased in pre-eclampsia, *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 69(1), 69 – 73, (2008).
146. Fasshauer, M., Waldeyer, T., Seeger, J. et al. Circulating high-molecular-weight adiponectin is upregulated in preeclampsia and is related to insulin sensitivity and renal function, *Eur. J. Endocrinol.* 158(2), 197 – 201, (2008).
147. D'Anna, R., Baviera, G., Corrado, F., Giordano, D., Di Benedetto, A., Jasonni, V.M. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders, *Obstet Gynecol* 106(2), 340 – 344, (2005).
148. D'Anna, R., Baviera, G., Corrado, F. et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia, *BJOG* 113(11), 1264 – 1269, (2006).

6 Abkürzungsverzeichnis (Anlage 1)

α -MSH	<i>α-melanocyte stimulating hormon</i>
AdipoR	Adiponectinrezeptor
AFABP	<i>Adipocyte fatty acid-binding protein</i>
AMPK	<i>Adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CART	<i>Cocaine-and amphetamine-related transcript</i>
class I-MHC	<i>Class I major histocompatibility complex</i>
CMKLR1	<i>Chemokine-like receptor 1</i>
CRH	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>
CRP	C reaktives Protein
CVD	Kardiovaskulären Erkrankungen
DM	Diabetes mellitus
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
FFS	Freie Fettsäuren
FGF21	<i>Fibroblast growth factor 21</i>
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HMW	<i>High-molecular-weight</i>
HOMA IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IL	Interleukin
JAK	Janus Kinase
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>

LR	Leptinrezeptor
LRb	Lange Form des Leptinrezeptors
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MS	Metabolisches Syndrom
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
PE	Präeklampsie
Pi3K	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
POMC	<i>Pro-opiomelanocortin</i>
PPAR	<i>Peroxisome-proliferator activated receptor</i>
RBP-4	<i>Retinol-binding protein-4</i>
STAT	<i>Signal transducers and activators of transcription</i>
TG	Triglyzeride
TNF α	<i>Tumor necrosis factor α</i>
UCP	<i>Uncoupling protein</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
ZAG	<i>Zinc-α2-glycoprotein</i>

7 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit (Anlage 2)

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Datum

Unterschrift

8 Darstellung des wissenschaftlichen Werdegangs (Anlage 3)

Persönliche Daten

Name	Anne Philipp, geb. Lippold
Geburtsdatum	08.01.1986
Geburtsort	Leipzig
Familienstand	Verheiratet, 1 Sohn
Nationalität	deutsch
Konfession	Evangelisch-lutherisch

Promotion

10/2008-09/2012	Zirkulierende Spiegel von neuen Adipokinen bei Präeklampsie Betreuer: Prof. Dr. med. Mathias Fasshauer, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universität Leipzig
-----------------	---

Hochschulstudium

10/2004-05/2012	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig Abschluss Staatsexamen
02/2010-01/2011	<u>Praktisches Jahr</u>
10/2010-01/2011	Innere Medizin, St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig
06-10/2010	Gynäkologie, Spital Thun, Schweiz und St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig
02-06/2010	Chirurgie, Park-Krankenhaus Leipzig <u>Famulaturen</u>
02-03/2007	Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Leipzig
02-03/2008	Kinderarztpraxis Dipl. med. Heike Ruhland, Leipzig
08-09/2008	Endokrinologie, Universitätsklinikum Leipzig
08-09/2009	Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Leipzig

Schulbildung

1996-1999	Gymnasium Neue Nikolaischule, Leipzig
1999-2004	Gymnasium Rudolf-Hildebrand-Schule, vertiefte musikalische Ausbildung, Markkleeberg, Abschluss: Abitur

Publikationen

2010	Stepan, H., Philipp, A., Reiche, M. et al. Serum levels of the adipokine lipocalin-2 are increased in preeclampsia, J. Endocrinol. Invest. 33(9), 629 – 632, (2010).
2011	Philipp, A., Kralisch, S., Bachmann, A. et al. Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are increased in chronic hemodialysis, Metab. Clin. Exp. 60(5), 669 – 672, (2011).
2011	Stepan, H., Philipp, A., Roth, I. et al. Serum levels of the adipokine chemerin are increased in preeclampsia during and 6months after pregnancy, Regulatory Peptides 168(1-3), 69 – 72, (2011).
2011	Stepan, H., Philipp, A., Roth, I. et al. Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are increased in preeclampsia, J. Endocrinol. Invest., (2011).

9 Danksagung (Anlage 4)

Abschließend möchte ich mich bei denen bedanken, die mich im Laufe der Arbeit unterstützt haben. Ohne sie wäre die Dissertation in dieser Form nicht zustande gekommen.

Allen voran gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Mathias Fasshauer. Er war es, der mir diese wissenschaftliche Arbeit erst ermöglicht hat. Seine präzise Leitung und umfassende Betreuung halfen mir bei der Umsetzung. Die ständige Hilfsbereitschaft, absolute Zuverlässigkeit und hervorragende Organisation seinerseits erleichterten mir das Arbeiten sehr.

Zudem danke ich seiner Arbeitsgruppe für die wohltuende, freundschaftliche Atmosphäre im Team. Das große Engagement, das jeden Einzelnen auszeichnet, sowie die vielen wertvollen Anregungen waren für mich ein Gewinn.

Des Weiteren sei allen Patientinnen und Gynäkologen für die gute Zusammenarbeit gedankt. Die für die Studien zur Verfügung gestellten Daten waren die entscheidende Grundlage dieser Dissertation.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann, und allen weiteren Korrektoren, die mich neben dem gewissenhaften und zügigen Lesen meiner Arbeit in vielerlei Hinsicht unterstützten.